
1 / 1 WPAT - ©Thomson Derwent

Accession Nbr :

1991-333665 [46]

Sec. Acc. CPI :

C1991-144003

Sec. Acc. Non-CPI :

N1991-255662

Title :

Free-flowing, non dusting riboflavin granulate - prepd. by subjecting aq. or water-contg. riboflavin suspension to fluidised bed drying or to single nozzle plate atomising

Derwent Classes :

B02 D13 E13 Q76

Patent Assignee :

(BADI) BASF AG

(GRIM/) GRIMMER J

Inventor(s) :

GRIMMER J; KIEFER H; MARTIN C

Nbr of Patents :

9

Nbr of Countries :

11

Patent Number :

DE4014262 A 19911107 DW1991-46 *
AP: 1990DE-4014262 19900504

EP-457075 A 19911121 DW1991-47
AP: 1991EP-0106676 19910425
DSR: CH DE FR GB IT LI


CA2040862 A 19911105 DW1992-05


JP04224515 A 19920813 DW1992-39 A61K-031/525 5p
AP: 1991JP-0086472 19910418


EP-457075 A3 19920701 DW1993-33
AP: 1991EP-0106676 19910425

US5300303 A 19940405 DW1994-13 A61K-009/14 4p
AP: 1991US-0692854 19910429; 1992US-0920539 19920728

THIS PAGE BLANK (USPTO)

 **EP-457075** B1 19960207 DW1996-10 C07D-475/14 Ger 7p
AP: 1991EP-0106676 19910425
DSR: CH DE DK FR GB IT LI NL

 **DE59107371** G 19960321 DW1996-17 C07D-475/14
FD: Based on EP-457075
AP: 1991DE-5007371 19910425; 1991EP-0106676 19910425

 **JP2536973** B2 19960925 DW1996-43 A61K-031/525 4p
FD: Previous Publ. JP4224515
AP: 1991JP-0086472 19910418

Priority Details :

1990DE-4014262 19900504

Citations :

EP-219276 (Cat. D); EP-307767 (Cat. D); EP-345717 (Cat. D); EP-414115 (Cat. D); US4994458 (Cat. D); US5000888 (Cat. D);
NoSR.Pub

IPC s :

A61K-009/14 A61K-031/525 C07D-475/14 A61K-009/16 A61K-031/52
B01J-002/04 F26B-003/08

Abstract :

DE4014262 A

An easy-flowing, non-dusting binder-free riboflavin spray granulate or microgranulate of pure riboflavin can be obtd. by subjecting an aq. or water-contg. suspension of pure finely divided riboflavin to (a) fluidised bed spray drying; (b) single nozzle atomising drying; or (c) plate atomising drying without adding significant amts. of binder to the suspension.

USE/ADVANTAGE - Riboflavin (vitamin B2) is widely used in the foodstuffs and pharmaceutical industry as an essential or as a colourant. It is usually prepd. (either synthetically or biotechnically in the form of a very finely divided powder or as long yellow needles, both forms being very hard to use and do not flow well. The process overcomes these difficulties, producing pure riboflavin with good handling properties. The absence of binding agents and granulation auxiliaries is also an advantage. (Dwg.0/0)

EP Equiv. Abstract :

EP-457075 B

A process for preparing spray granules or micro-granules which contain no binder, are non-dusting and free-flowing and have a particle size range from 50 to 450 micron, from finely divided pure riboflavin, which comprises subjecting an aqueous suspension or a suspension containing at least 10% by weight of water, which contains from about 5 to 30% by weight of pure finely divided riboflavin, to (a) a fluidised bed spray drying; (b) a single-fluid nozzle spray drying or (c) disk-type spray drying at from 20 to 100 deg C

THIS PAGE BLANK (USPTO)

without adding binders to the suspension. (Dwg.0/0)

US Equiv. Abstract :

US5300303 A

Spray granules have a 50-450 microns particle size, contain no binder, are non-dusting and are free-flowing.

Prepn. is by fluidised bed spray-drying at 20-100 deg.C of aq. binder-free suspension contg. 5-30 wt.% finely divided riboflavin having 98-100% purity, 0.1-50 microns average max. particle dia. and upto 0.2 g/ml bulk density.

Pref. pure riboflavin is obtd. by rapid pptn. from acidified aq. riboflavin solns. at below 50 deg.C.

USE/ADVANTAGE - In tablets for drug prods. or human or animal foods contg. vitamin B2. Good handling and flow properties. (Dwg.0/0)

Manual Codes :

CPI: B03-C B12-J01 B12-M11D D03-G01 D03-H01E D03-H01T E06-D17

Update Basic :

1991-46

Update Equivalents :

1991-47; 1992-05; 1992-39; 1993-33; 1994-13; 1996-10; 1996-17

THIS PAGE BLANK (USPTO)

D4

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 457 075 A2**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: **91106676.9**

(51) Int. Cl.⁵: **C07D 475/14, A61K 31/525**

(22) Anmeldetag: **25.04.91**

(30) Priorität: **04.05.90 DE 4014262**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
21.11.91 Patentblatt 91/47

(84) Benannte Vertragsstaaten:
CH DE DK FR GB IT LI NL

(71) Anmelder: **BASF Aktiengesellschaft**
Carl-Bosch-Strasse 38
W-6700 Ludwigshafen(DE)

(72) Erfinder: **Grimmer, Johannes**
Duererstrasse 12
W-6700 Ludwigshafen(DE)
Erfinder: **Kiefer, Hans, Dr.**
Im Sandgarten 5
W-6706 Wachenheim(DE)
Erfinder: **Martin, Christoph, Dr.**
Kolpingstrasse 6
W-6800 Mannheim 1(DE)

(54) **Gut rieselfähige, nichtstaubende bindemittelfreie Riboflavinsprühgranulate oder -mikrogranulate aus reinem Riboflavin und ein Verfahren zu deren Herstellung.**

(57) Verfahren zur Herstellung von gut rieselfähigen, nichtstaubenden bindemittelfreien Riboflavinsprühgranulaten oder -mikrogranulaten aus feinteiligem reinem Riboflavin, dadurch gekennzeichnet, daß man eine wäßrige oder Wasser enthaltende Suspension des reinen feinteiligen Riboflavins

- a) einer Sprühwirbelschichttrocknung
- b) einer Einstoffdüsenzerstäubungstrocknung oder
- c) einer Scheibenzerstäubungstrocknung, insbesondere einer Sprühwirbelschichttrocknung

zuführt, ohne daß der Suspension Bindemittel zugesetzt werden, sowie die gemäß diesem Verfahren erhältlichen Riboflavinsprühgranulate oder -mikrogranulate.

EP 0 457 075 A2

Die vorliegende Erfindung betrifft gut rieselfähige, nichtstaubende bindemittelfreie Riboflavin-sprühgranulate oder -mikrogranulate aus reinem Riboflavin sowie ein Verfahren zu deren Herstellung aus feinteiligem reinem Riboflavin.

Riboflavin (Vitamin B2) wird vielfältig verwendet in der Lebensmittel- und Pharmaindustrie als wesentlicher oder auch nur als färbender Zusatz zu Nahrungsmitteln und Pharmaka. Es fällt bei seiner synthetischen Herstellung oder der biotechnischen Gewinnung teilweise in Form von sehr feinteiligen Pulvern, teilweise in Form von langen gelben Nadeln an. In beiden Formen weist das Riboflavin sehr schlechte Handlings- und Fließeigenschaften auf.

Das feinteilige Pulver z.B. stäubt beträchtlich, weist eine sehr geringe Schüttdichte auf (meist unter 0,2 g/ml), läßt sich leicht elektrostatisch auf, zeigt ein schlechtes Fließverhalten und läßt sich daher nur mit großen Problemen weiterverarbeiten. Ein weiterer gravierender Nachteil des feinteiligen Pulvers ist der, daß es sich praktisch nicht zur Herstellung von Tabletten eignet, deren Riboflavinanteil 25 Gew.-% übersteigt (vgl. v. Bühler, "Vademecum for Vitamin Formulations", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, Seiten 98 bis 99).

Auch das bei langsamem Kristallisieren in der Wärme erhältliche nadelförmige Riboflavin führt infolge seines schlechten Fließverhaltens sowie infolge von Staubentwicklung und Aufladungserscheinungen zu Problemen bei der Weiterverarbeitung, wie beispielsweise bei der Mehivitaminierung oder der Tablettierung.

Um diese Probleme zu lösen, wurde das Riboflavin teilweise unter Zusatz von Granulierhilfsmitteln granuliert um ein Produkt zu erhalten, welches akzeptable Fließ- und Kompressionseigenschaften aufweist. So werden in der EP-A-02 19276 Vitamin enthaltende Granulate beschrieben, die 90 bis 99 % Vitamin und ein Bindemittel enthalten.

Obwohl sich diese Granulate verfahrenstechnisch gut für die Weiterverarbeitung eignen, sei es zur Direkttablettierung, zur Bereitung andere Riboflavin enthaltender Arzneimittelpräparate oder von Vitamin B2 enthaltenden Lebens- und Futtermitteln, bleibt es häufig unbefriedigend, daß sie nicht aus reinem Wirkstoff bestehen. Dies gilt insbesondere für Pharmaware, da die Pharmakopoe ein Riboflavin mit einem Mindestgehalt von 98 % an Riboflavin vorschreibt.

Um bindemittelfreies Riboflavin für die Pharmaindustrie zur Verfügung zu haben, wird Riboflavin gemäß dem Verfahren der EP-A-0 307 767 in einem Lösungsmittel gelöst und mit einem zweiten Lösungsmittel, in welchem Riboflavin nicht löslich ist, welches aber mit dem ersten Lösungsmittel mischbar ist, in Form von sphärolitischen Kristallen

mit guten Handlingseigenschaften ausgefällt. Dieses Verfahren ist jedoch technisch schwierig durchführbar und erfordert einen hohen technischen Aufwand, da mit größeren Mengen an Lösungsmitteln gearbeitet wird und die anfallenden Lösungsmittelgemische wieder aufgearbeitet werden müssen.

Es war daher die Aufgabe der Erfindung ein Verfahren zu entwickeln, mit dessen Hilfe man auf technisch einfache Weise, aus feinteiligem reinem Riboflavin bindemittelfreie Riboflavingranulate mit guten anwendungstechnischen Eigenschaften herstellen kann, d.h. Granulate, die einerseits geringe Staubentwicklung, ein gutes Fließverhalten, ein möglichst großes Schüttgewicht und möglichst geringe elektrostatische Aufladung zeigen, aber andererseits bei der Weiterverarbeitung auch wieder auf einfache Weise feinst verteilt werden können.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß man bei der Sprühwirbelschichttrocknung einer wäßrigen oder Wasser enthaltenden Suspension von feinteiligem reinem Riboflavin ein Riboflavingranulat mit ausgezeichneten anwendungstechnischen Eigenschaften erhält.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von gut rieselfähigen, nichtstaubenden bindemittelfreien Riboflavinsprüh- oder -mikrogranulaten aus feinteiligem reinem Riboflavin, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine wäßrige oder Wasser enthaltende Suspension des reinen feinteiligen Riboflavins

- a) einer Sprühwirbelschichttrocknung
- b) einer Einstoffdüsenzerstäubungstrocknung oder
- c) einer Scheibenzerstäubungstrocknung

zuführt, ohne daß der Suspension nennenswerte Mengen an Bindemitteln zugesetzt werden.

Besonders vorteilhaft gestaltet sich das erfindungsgemäße Verfahren, wenn man die wäßrige oder Wasser enthaltende Suspension des reinen feinteiligen Riboflavins einer Sprühwirbelschichttrocknung zuführt.

Gegenstand der Erfindung sind auch gut rieselfähige, nichtstaubende bindemittelfreie Riboflavinsprühgranulate oder -mikrogranulate aus reinem Riboflavin wie sie bei dem erfindungsgemäßen Verfahren erhalten werden.

Als Ausgangsmaterial für das erfindungsgemäße Verfahren wird feinteiliges reines Riboflavin verwendet, wie es nach dem Stand der Technik beispielsweise beim einfachen Sprühtrocknen einer wäßrigen Suspension von Riboflavin oder aber beim raschen Fällen aus angesäuerten wäßrigen Riboflavinlösungen bei Temperaturen unterhalb von etwa 50°C, vorzugsweise 20 bis 30°C, oder aber bei raschem Fällen und raschem Abkühlen von heißen wäßrigen Riboflavinlösungen bei einem pH-Wert zwischen 0,8 und 6,5, anfällt. Dieses feinteilige Riboflavin weist üblicherweise einen mittleren

größten Teilchendurchmesser von etwa 0,1 bis 50 μm , vorzugsweise 10 bis 30 μm , und eine Schüttdichte von weniger als 0,2 g/ml auf.

Größerteiliges nadelförmiges Riboflavin, wie es beispielsweise bei der Reinigung von rohem Riboflavin gemäß DE-OS 3 421 714 durch langsames Ausfällen von Riboflavin aus sauren wäßrigen Riboflavinlösungen bei Temperaturen zwischen 90 und 100°C erhalten wird, ist in Form seiner Suspension nicht als Ausgangsmaterial für das erfindungsgemäße Verfahren geeignet. Bei langsamem Fällen bei Temperaturen oberhalb 50°C erhaltenes größerteiliges nadelförmiges Riboflavin kann jedoch durch Umfällen oder aber durch Naßvermahlen (z.B. in einer Kolloidmühle) in geeignetes feinteiliges Riboflavin überführt werden.

Als reines Riboflavin bezeichnen wir erfindungsgemäß Riboflavin mit einem Reinheitsgrad von 96 bis 100, vorzugsweise 98 bis 100 %, dem keines der üblichen Bindungsmittel oder Granulierungsmittel zugesetzt wurde.

Das feinteilige reine Riboflavin wird mit Vorteil in Form einer wäßrigen Suspension mit einem Gehalt an Riboflavin von 5 bis 30, vorzugsweise 15 bis 25 Gew.-% eingesetzt. Man kann aber auch eine Suspension von Riboflavin an einem nicht zu hoch siedenden Lösungsmittel einsetzen, wenn dieses Lösungsmittel Wasser enthält. Der Wassergehalt in der Suspension sollte dann mindestens etwa 10 Gew.-% betragen. Als Lösungsmittel kommen insbesondere wassermischbare Lösungsmittel, wie beispielsweise C₁- bis C₄-Alkanole, in Betracht.

Im Gegensatz zu der bekannten Sprühtrocknung von Riboflavinlösungen oder -Suspensionen, bei der diese üblicherweise mittels einer Zweistoffdüse in einen Trockenturm eingesprüht wird, wird bei der erfindungsgemäß angewendeten Sprühwirbelschichttrocknung die Suspension kontinuierlich oder diskontinuierlich in eine Wirbelschicht aus trockenem Reaktionsprodukt eingesprüht. Die Trockeneinrichtung ist mit geeigneten Vorrichtungen versehen, die es gestatten, eine bestimmte Partikelgrößenfraktion zu gewinnen und den Granulationsprozess aufrechtzuerhalten (vgl. K. Kröll, Trocknungstechnik, Band II "Trockner und Trocknungsverfahren", 2. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, 1978, Seiten 221 bis 223). Mit Vorteil arbeitet man in einem Sprühtrockner mit integriertem Fließbett (Abkürzung: FSD = Fluidized Spray Dryer), wie er in Chem.-Ing.-Tech. 59 (1987) Nr. 2, Seiten 112-117, insbesondere Seite 115 beschrieben ist.

Zur Durchführung der erfindungsgemäßen Sprühwirbelschichttrocknung von Riboflavinsuspensionen geht man im allgemeinen so vor, daß man

a) Riboflavin in Form eines Trockenpulvers, eines Sprüh- oder Mikrogranulats in einem Wirbelschichttrockner in einem auf 20 bis 100°C,

vorzugsweise 50 bis 90°C, insbesondere 60 bis 80°C, gehaltenen Wirbelbett vorlegt,

b) hierzu eine wäßrige oder Wasser enthaltende Suspension des feinteiligen Riboflavins nach Maßgabe der Trocknungsgeschwindigkeit in versprühter Form zugibt,

c) die Riboflavinpartikel nach geeigneter Verweilzeit aus dem Wirbelbett abzieht und durch eine geeignete Vorrichtung in Partikelfractionen auftrennt,

d) die Partikelfraction im Partikelgrößenbereich von etwa 50 bis 450 μm ausschleust und

e) die feinerteiligen Partikel und/oder die durch Vermahlen von größeren Partikeln erhaltenen feinteiligen Partikel in den Granulierungsprozeß zurückführt.

Die Sprühwirbelschichttrocknung kann diskontinuierlich und kontinuierlich durchgeführt werden. Mit besonderem Vorteil arbeitet man kontinuierlich.

Zur Durchführung des Verfahrens muß zunächst erst einmal aus Riboflavintrockenpulver, wie es dem Stand der Technik entspricht, ein solches Riboflavinprodukt hergestellt werden, mit dessen Hilfe man ein Wirbelbett erzeugen kann. Bei diskontinuierlicher Verfahrensführung kann man ein relativ feinteiliges Produkt im Wirbelbett vorlegen. Je nach der Verweilzeit der Partikel im Wirbelschichttrockner erhält man dann ein Trockenprodukt mit einem kleineren oder größeren Partikelgrößenbereich. Partikel im Größenbereich von etwa 50 bis 450 μm weisen die gewünschten Handlungseigenschaften auf und werden daher als Wertprodukt gewonnen. Kleinere Partikel sowie durch geeignetes Vermahlen von größeren Partikeln erhaltenes Riboflavinprodukt wird als Wirbelbettmaterial für weitere Chargen verwendet.

Zur Durchführung des kontinuierlichen Verfahrens wird die wäßrige oder Wasser enthaltende Suspension von feinteiligem Riboflavin kontinuierlich in ein Wirbelbett, bestehend aus einem Riboflavintrockenprodukt, eingesprüht. Die Geschwindigkeit des Einsprühens wird so eingestellt, daß die Wirbelschicht eine dem gewünschten Trocknungsgrad entsprechende Temperatur aufweist. Sie wird dementsprechend letztlich bestimmt durch die Differenz der Eintritts- und Austrittstemperatur des Wirbelgases.

Bei kontinuierlicher Verfahrensführung geht man nur beim erstmaligen Anfahren des Wirbelschichttrockners von feinteiligem Riboflavin in der Wirbelschicht aus. Danach erhält man ein Trockenprodukt von nahezu konstantem Partikelgrößenverhältnis. Hiervon wird kontinuierlich ein bestimmter Teil entnommen und in Partikelgrößenfractionen aufgetrennt. Die Partikelfraction im Partikelgrößenbereich von 50 bis 450 μm wird als Wertprodukt ausgeschleust und die feinteiligen Partikel und/oder die durch Vermahlen von größeren Partikeln erhal-

tenen feinteiligen Partikel werden zur Aufrechterhaltung des Granulationsprozesses kontinuierlich in das Wirbelbett zurückgeführt. Jeweils etwa die als Wertprodukt entnommene Menge Riboflavin wird kontinuierlich in Form der wäßrigen Suspension von feinteiligem Riboflavin in das Wirbelbett eingesprüht.

Das zur Bildung des Wirbelbettes verwendete Wirbelgas hat im allgemeinen eine Eintrittstemperatur von 60 bis 250, vorzugsweise 140 bis 185°C und eine Austrittstemperatur von 40 bis 140, vorzugsweise 60 bis 85°C, wodurch sich Temperaturen von etwa 20 bis 100, vorzugsweise 50 bis 90°C, insbesondere 60 bis 80°C, im Wirbelbett ergeben.

Bei der Durchführung der erfindungsgemäßen Wirbelschichttrocknung ergeben sich im allgemeinen - je nach Korngrößensteuerung - folgende Partikelgrößenfraktionen:

1. etwa 6 bis 30 % im Partikelgrößenbereich bis 100 µm
2. etwa 25 bis 85 % im Partikelgrößenbereich von 100 bis 300 µm
3. etwa 1 bis 70 % im Partikelgrößenbereich von 250 bis 400 µm.

Zur Durchführung der erfindungsgemäßen Einstoffdüsenzerstäubungstrocknung verwendet man im allgemeinen eine Einstoffhohlkegeldüse, wie sie beispielsweise von der Firma Delawan unter der Bezeichnung "SDX-Standard" angeboten wird. Aber auch Hohlkegeldüsen der Firmen Lechler, Schlick und Lurgi sowie Hohlkegeldüsen gemäß EP-A2 0 121 877 können eingesetzt werden. Die Zerstäubungsenergie wird hierbei durch den Druck einer Pumpe erzeugt, die die zu trocknende Flüssigkeit der Einstoffhohlkegeldüse zuleitet. Der für die Zerstäubung erforderliche Druck kann bis zu 80 bar absolut betragen, vorzugsweise werden jedoch nur Drucke von 15 bis 25 bar absolut angewendet. Der in der zu trocknenden Flüssigkeit enthaltene Feststoffanteil kann bis zu 45 Gew.%, vorzugsweise 15 bis 30 Gew.% betragen.

Die Riboflavinsuspension wird mittels der beschriebenen Einstoffhohlkegeldüse in einen beheizten Trockenturm eingetragen, hier getrocknet und am unteren Ende des Turms ausgetragen. Die Trockenturmeingangstemperatur des Trocknungsgases beträgt im allgemeinen etwa 100 bis 200, vorzugsweise 130 bis 170°C, die Verweilzeit beträgt im allgemeinen etwa 20 bis 40 Sekunden. Um eine nicht staubende Vitamin-B₂-Mikrogranulatfraktion zu erhalten, muß die im Trockenturm anfallende Trockenware einer geeigneten Trennvorrichtung zugeführt werden. Als Trennvorrichtung kann der Trockenturm-Austragskonus ausgebildet werden, wie dies beispielsweise in der Patentschrift DE 33 44 509 beschrieben ist. In dieser Trennvorrichtung wird das nicht staubende Mikrogranulat als Nutz-

fraktion abgeschieden, während die kleineren Partikel (< 20 µm) den Trockenturm mit dem Trocknungsgas verlassen. Dieses Feingut wird in nachgeordneten Abscheidern (Zyklone, Filter) vom Gasstrom abgetrennt und kann dem zu trocknenden wäßrigen Riboflavinsuspensionen zugemischt werden (Rückführung). Der Anteil der staubenden Feinfraktion ist abhängig vom Feststoffgehalt der Hohlkegeldüse zugeleiteten Suspension sowie vom Düsenvordruck. Der Feinanteil kann ca. 5 bis 40 % betragen. Bei einem Feststoffgehalt des Austrags von ca. 25 bis 30 % und einem Düsenvordruck von ca. 15 bar beträgt der rückzuführende Feinanteil nur ca. 5 bis 10 %.

Das auf diese Weise erhaltene Produkt weist einen Partikelgrößenbereich von 30 bis 200 µm auf.

Auch das so erhaltene Mikrogranulat zeichnet sich durch hervorragende Handlingseigenschaften aus.

Auch durch Scheibenzerstäubungstrocknung von Riboflavinsuspensionen kann man auch ohne Zusatz von nennenswerten Mengen an Bindemitteln ein Mikrogranulat herstellen, welches nach der Abtrennung des Feingutanteils (< 20 µm) wie sie oben beschrieben wurde, sehr gute Handlingseigenschaften aufweist.

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren auf technisch einfache Weise hergestellten Riboflavinsprüh- oder -mikrogranulate besitzen überraschenderweise gegenüber den bislang bekannten und handelsüblichen Riboflavinpräparaten erhebliche anwendungstechnische Vorteile. Besonders Vorteile bieten sie in Anwendungsbereichen, in denen die Anwesenheit von Bindemitteln oder Granulierhilfsmitteln unerwünscht ist.

Beispiel 1

In einem Wirbelschichttrockner wurden etwa 2,5 kg/h einer ca. 20 %igen wäßrigen Suspension eines sehr feinteiligen Riboflavins (Schüttgewicht ca. 0,1 kg/l; Riboflavingehalt 99,5 %; Pharmaware) von 20°C kontinuierlich mittels einer Zweistoffdüse in eine Wirbelschicht aus Riboflavin etwa gleicher Zusammensetzung eingesprüht. Die Wirbelgaseintrittstemperatur betrug 170°C. Die Einspritzmenge wurde so bemessen, daß sich eine Wirbelbetttemperatur von 71 bis 72°C einstellte.

Ein Teil der Wirbelbettvorlage wurde kontinuierlich abgezogen und durch Siebeinrichtungen kontinuierlich in 3 Partikelfractionen getrennt. Das erhaltene Trockenprodukt wies folgende Partikelgrößenverteilung auf:

- 1) 20 bis 30 % eines Produktes mit einem Partikelgrößenbereich < 100 µm
- 2) 30 bis 40 % des Wertproduktes mit einem Partikelgrößenbereich von 100 bis 300 µm

3) 30 bis 50 % eines Produktes mit einem Partikelgrößenbereich > 300 µm.

Die Grobfraction 3) wurde gemahlen bis zu einem Partikelgrößenbereich von < 250 µm und dann zusammen mit der feinteiligen Fraction 1) kontinuierlich wieder in die Wirbelschicht zurückgeführt.

Etwa 0,5 kg/h an dem gewünschten Riboflavinsprühgranulat (Partikelgrößenbereich 125 bis 250 µm) wurden als Wertprodukt erhalten.

Beispiel 2

In einem Wirbelschichttrockner wurden 2,5 kg/h einer ca. 20 %igen wäßrigen Suspension eines sehr feinteiligen handelsüblichen Riboflavins (Schüttgewicht ca. 0,1 kg/l; Riboflavinegehalt 96 %; Futtermittelqualität) in ein Riboflavinwirbelbett eingesprüht. Das Wirbelgas hatte eine Gaseintrittstemperatur von 160 bis 170°C. Die Einspritzmenge wurde so bemessen, daß sich eine Wirbelschichttemperatur von 78 bis 80°C einstellte.

Analog Beispiel 1 wurden etwa 0,5 kg/h an Riboflavinsprühgranulat mit dem gewünschten Partikelgrößenbereich von 125 bis 250 µm erhalten.

Patentansprüche

1. Gut rieselfähige, nichtstaubende bindemittelfreie Riboflavinsprühgranulate oder -mikrogranulate aus reinem Riboflavin erhältlich durch Zuführen einer wäßrigen oder einer Wasser enthaltenden Suspension von reinem feinteiligen Riboflavin
 - a) einer Sprühwirbelschichttrocknung
 - b) einer Einstoffdüsenzerstäubungstrocknung oder
 - c) einer Scheibenzerstäubungstrocknung, ohne daß der Suspension nennenswerte Mengen Bindemittel zugesetzt werden.
2. Gut rieselfähige, nichtstaubende bindemittelfreie Riboflavinsprühgranulate aus reinem Riboflavin erhältlich durch Sprühwirbelschichttrocknung einer wäßrigen Suspension von reinem feinteiligem Riboflavin, ohne daß der Suspension nennenswerte Mengen Bindemittel zugesetzt werden.
3. Verfahren zur Herstellung von gut rieselfähigen, nichtstaubenden bindemittelfreien Riboflavinsprühgranulaten oder -mikrogranulaten aus feinteiligem reinem Riboflavin, dadurch gekennzeichnet, daß man eine wäßrige oder Wasser enthaltende Suspension des reinen feinteiligen Riboflavins
 - a) einer Sprühwirbelschichttrocknung
 - b) einer Einstoffdüsenzerstäubungstrock-

nung oder

c) einer Scheibenzerstäubungstrocknung zuführt, ohne daß der Suspension nennenswerte Mengen an Bindemitteln zugesetzt werden.

4. Verfahren zur Herstellung von gut rieselfähigen, nicht staubenden bindemittelfreien Riboflavinsprühgranulaten aus feinteiligem reinem Riboflavin, dadurch gekennzeichnet, daß man eine wäßrige oder Wasser enthaltende Suspension des reinen feinteiligen Riboflavins einer Sprühwirbelschichttrocknung zuführt, ohne daß der Suspension Bindemittel zugesetzt werden.
5. Verfahren gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man eine wäßrige Suspension des reinen feinteiligen Riboflavins der Sprühwirbelschichttrocknung zuführt.
6. Verfahren gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Durchführung der Sprühwirbelschichttrocknung
 - a) Riboflavin in Form eines Riboflavintrockenpulvers oder eines Sprüh- oder Mikrogranulates in einem Wirbelschichttrockner in einem auf 20 bis 100°C gehaltenen Wirbelbett vorlegt,
 - b) hierzu die wäßrige oder Wasser enthaltende Suspension des reinen feinteiligen Riboflavins nach Maßgabe der Trocknungsgeschwindigkeit in versprühter Form zugibt,
 - c) die Riboflavinpartikel nach geeigneter Verweilzeit aus dem Wirbelbett abzieht und durch eine geeignete Vorrichtung in Partikelfractionen auftrennt,
 - d) die Partikelfraction im Partikelgrößenbereich von etwa 50 bis 450 µm ausschleust und
 - e) die feinerteiligen Partikel und/oder die durch Vermahlen von größeren Partikeln erhaltenen feinteiligen Partikel in den Granulierungsprozeß zurückführt.
7. Verfahren gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß man zur kontinuierlichen Durchführung der Sprühwirbelschichttrocknung ein auf 50 bis 90°C gehaltenes Wirbelbett, bestehend aus Riboflavinsprüh- oder -mikrogranulaten verwendet, kontinuierlich einen Teil des erhaltenen getrockneten Produktes aus der Wirbelschichtvorlage entnimmt und in Partikelfractionen auftrennt, die Partikelfraction im Partikelgrößenbereich von etwa 100 bis 450 µm als Wertprodukt ausschleust und die feinerteiligen Partikel und/oder die durch Vermahlen von größeren Partikeln erhaltenen feinerteiligen Partikel in das Wirbelbett zurück-

führt um den Granulationsprozeß aufrecht zu erhalten.

8. Verfahren gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß man ein auf 60 bis 80 °C gehaltenes Wirbelbett, bestehend aus Riboflavinsprüh- oder -mikrogranulaten, verwendet. 5
9. Verfahren gemäß Anspruch 3 zur Herstellung von Mikrogranulaten, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Durchführung der Einstoffdüsenz-erstäubungstrocknung die wäßrige oder Wasser enthaltende Suspension des feinteiligen Riboflavins unter einem Druck von 5 bis 80 bar (absolut) durch eine Einstoffhohlkegeldüse in einen geeigneten Trockenturm einsprüht. 10 15

20

25

30

35

40

45

50

55

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 457 075 A3**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: **91106676.9**

(51) Int. Cl.⁵: **C07D 475/14, A61K 9/16**

(22) Anmeldetag: **25.04.91**

(30) Priorität: **04.05.90 DE 4014262**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
21.11.91 Patentblatt 91/47

(84) Benannte Vertragsstaaten:
CH DE DK FR GB IT LI NL

(88) Veröffentlichungstag des später veröffentlichten
Recherchenberichts: **01.07.92 Patentblatt 92/27**

(71) Anmelder: **BASF Aktiengesellschaft**
Carl-Bosch-Strasse 38
W-6700 Ludwigshafen(DE)

(72) Erfinder: **Grimmer, Johannes**
Duererstrasse 12
W-6700 Ludwigshafen(DE)
Erfinder: **Kiefer, Hans, Dr.**
Im Sandgarten 5
W-6706 Wachenheim(DE)
Erfinder: **Martin, Christoph, Dr.**
Kolpingstrasse 6
W-6800 Mannheim 1(DE)

(54) **Gut rieselfähige, nichtstaubende bindemittelfreie Riboflavinsprühgranulate oder -mikrogranulate aus reinem Riboflavin und ein Verfahren zu deren Herstellung.**

(57) Verfahren zur Herstellung von gut rieselfähigen, nichtstaubenden bindemittelfreien Riboflavinsprühgranulaten oder -mikrogranulaten aus feinteiligem reinem Riboflavin, dadurch gekennzeichnet, daß man eine wäßrige oder Wasser enthaltende Suspension des reinen feinteiligen Riboflavins

a) einer Sprühwirbelschichttrocknung

b) einer Einstoffdüsenzerstäubungstrocknung oder

c) einer Scheibenzerstäubungstrocknung, insbesondere einer Sprühwirbelschichttrocknung

zuführt, ohne daß der Suspension Bindemittel zugesetzt werden, sowie die gemäß diesem Verfahren erhältlichen Riboflavinsprühgranulate oder -mikrogranulate.

EP 0 457 075 A3



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 91 10 6676

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. CL.5)
X	EP-A-0 345 717 (BASF) *Insgesamt*	1-8	C07D475/14 A61K9/16
D,A	EP-A-0 219 276 (TAKEDA) *Insgesamt*	1	
D,A	EP-A-0 307 767 (HOFFMANN-LA ROCHE) *Insgesamt*	1	
P,A	EP-A-0 414 115 (BASF) *Insgesamt*	1	
P,A	US-A-4 994 458 (TERENCE K. KILBRIDE) *Insgesamt*	1	
P,A	US-A-5 000 888 (TERENCE K. KILBRIDE) *Insgesamt*	1	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. CL.5)
			C07D A61K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenamt	Abschließdatum der Recherche	Prüfer	
DEN HAAG	04 MAI 1992	LUYTEN H.W.	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument A : Mitglied der gleichen Patentfamilie, über einstimmandes Dokument	

EPF FORM 1503 01.92 (P040)

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images problems checked, please do not report the problems to the IFW Image Problem Mailbox

THIS PAGE BLANK (USPTO)